

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 618.19-006.6-091.8:616.379-008.64(043.2)

BRÎNZA Dumitru

**MANIFESTĂRILE LOCALE ALE IMUNITĂȚII CELULARE
ÎN CARCINOMUL MAMAR LA PACIENȚII CU DIABET
ZAHARAT DE TIP 2**

311.02 – ANATOMIE PATOLOGICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de histologie, citologie și embriologie și Laboratorului de morfologie din IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Conducător

Fulga Veaceslav,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Conducător prin cotutelă

Stratan Valentina,
dr. șt. biol., conf. cerc.

Membrii comisiei de îndrumare:

David Valeriu,
dr. șt. med., conf. univ.

Rogojinaru Mariana,
dr. șt. med.

Harea Dumitru,
dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 26.06.2026, ora 14:00, în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului nr.7 din 05.05.2026.

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Șaptefrați Lilian, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii:

Fulga Veaceslav,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Stratan Valentina,
dr. șt. biol., conf. cerc.

Referenți oficiali:

David Valeriu,
dr. șt. med., conf. univ.

Alexa Zinaida,
dr. șt. med., conf. univ.

Izbaș Doina,
dr. șt. med.

Raica Marius,
dr., prof. univ., UMF „Victor Babeș”, Timișoara,
România

Autor

Brînza Dumitru

Cuprins

Introducere.....	3
1. CARCINOMUL MAMAR ASOCIAT CU DIABETUL ZAHARAT – PATOLOGII CU EVOLUȚIE COMPLEXĂ ȘI INTERACȚIUNI BIOLOGICE INCOMPLET ELUCIDATE	5
1.1. Imunitatea celulară în stroma carcinomului mamar.	5
1.2. Profilul molecular al carcinomului mamar.	6
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	6
2.1. Metodologia generală a cercetării.....	6
2.2. Materialul de studiu	6
2.3. Metode histologice și imunohistochimice	6
2.4. Metode de evaluare a markerilor	6
2.5. Analiza statistică.....	7
3. CARACTERISTICA MORFOLOGICĂ A GLANDELOR MAMARE ÎN CONDIȚII DE NORMĂ ȘI PATOLOGIE.....	9
3.1. Morfologia glandei mamare în normă.	9
3.2. Structura carcinomului mamar, în absența dereglărilor metabolismului glucidic	9
3.3. Morfologia carcinomului mamar asociat cu diabet zaharat.....	9
3.4. Studiul comparativ al morfologiei tumorilor mamare	9
4. INFLUENȚA DZT2 ASUPRA MICROMEDIULUI TUMORAL	11
4.1. Identificarea expresiei CD3, CD4, CD8, CD34, CD45, CD56, CD68 în glanda mamară intactă.....	11
4.2. Evaluarea imunității celulare locale și a potențialului angiogen în stroma tumorilor de tip NST	10
4.3. Caracteristica cantitativă a markerilor vizați în carcinomul mamar asociat cu DZT2.	10
4.4. Evaluarea corelațiilor dintre markerii imunității celulare și potențialului angiogen în tumorile mamare cu și fără DZT2 asociat	12
5. CARACTERIZAREA EXPRESIEI MARKERILOR HORMONALI (ER, PR), HER2 ȘI Ki67 ÎN GLANDA MAMARĂ INTACTĂ ȘI ÎN CARCINOMUL MAMAR.....	11
5.1. Caracteristica cazurilor de control	11
5.2. Tumorile mamare fără DZT2 asociat	12
5.3. Fenotipul tumorilor mamare NST asociate cu DZT2	12
5.4. Caracteristica comparativă a tumorilor mamare, cu și fără asocierea DZT2.....	12
5.5. Structura și fenotipul molecular al carcinomului mamar.....	12
6. INFLUENȚA DEREGLĂRILOR METABOLICE DIN DZT2 ASUPRA STATUTULUI IMUN CELULAR LOCAL DIN CARCINOMUL MAMAR	13
CONCLUZII GENERALE.....	14
RECOMANDĂRI PRACTICE	14
BIBLIOGRAFIE	15
ADNOTARE (în română și engleză)	19

Introducere

Actualitatea și importanța problemei abordate. Maladiile oncologice și endocrine reprezintă o provocare pentru medicina contemporană, reflectând o dinamică îngrijorătoare în ceea ce privește prevalența și incidența acestora, care sunt într-o continuă creștere. În oncologie, cancerul de glandă mamară se distinge drept lider al neoplaziilor depistate la femei, cu o incidență globală de 11.4%, aproape similară în Republica Moldova, unde aceasta atinge o rată de 11.9% [1]. Această statistică nu doar că subliniază amploarea problemei, dar pune în evidență și nevoia acută de a dezvolta strategii eficiente de prevenție și tratament [2].

Microambianța tumorală reprezintă un element crucial în patogeneza cancerului de sân și este caracterizată printr-o funcționare defectuoasă a diverselor tipuri celulare, incluzând macrofage, fibroblaste, celulele endoteliale și leucocite [3]. Această interacțiune complexă dintre celulele tumorale și microambianța lor contribuie la progresia și metastazarea neoplaziei. Considerată la moment un factor esențial în carcinogeneză, inclusiv mamară, inter-relațiile în cauză prezintă caracteristici complexe și multifactoriale, care sunt influențate de contextul genetic și fenotipic al tumorii. Conform lui Weber *et al.* (2006), stroma tumorii nu doar că manifestă o semnătură genetică distinctă în funcție de fenotipul carcinomului, dar joacă și un rol activ în promovarea transformărilor neoplazice [4]. Prezența unui număr semnificativ de limfocite în tumoare, în special de limfocite T cu funcție citotoxică, CD8⁺, este adesea interpretată drept un indicator al unui răspuns imun activ îndreptat contra neoplasmului. Totuși, specificitatea și eficacitatea acestui răspuns imun variază în funcție de particularitățile biologice ale tumorii și de compoziția infiltratului imun tumoral. În acest context, celulele imune implicate în răspunsul antitumoral joacă totodată un rol esențial în inițierea și perpetuarea inflamației cronice, proces recunoscut drept un mecanism central în patogeneza diabetului zaharat de tip 2 (DZT2).

Imunitatea înăscută reprezintă prima linie de apărare a organismului, având un caracter rapid și nespecific, și implică diverse populații celulare, precum macrofagele, neutrofilele, celulele dendritice și alte celule ale sistemului imun, care recunosc agenții patogeni și răspund prin mecanisme de fagocitoză și prin secreția de mediatori inflamatori [5].

Diabetul zaharat reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, afectând aproximativ 10% din populație și prezentând o tendință de creștere constantă, în special în rândul populației vârstnice [6]. În context geriatric, acesta prezintă particularități clinico-biologice distincte, fiind predominant reprezentat de DZT2, caracterizat printr-o evoluție progresivă și un risc crescut de complicații, în special în absența unui management terapeutic adecvat [7].

Scopul lucrării a constat în studierea carcinomului mamar invaziv de tip ductal asociat cu DZT2 în vederea evaluării profilului molecular al tumorii și statusului imun celular local.

Obiectivele studiului:

1. Analiza comparativă a modificărilor morfologice ale glandei mamare în postmenopauză și ale carcinomului mamar invaziv de tip NST, în funcție de prezența DZT2;
2. Evaluarea statusului imun celular local prin cuantificarea subpopulațiilor leucocitare (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45⁺, CD56⁺) și a macrofagelor CD68⁺, în țesutul mamar non-neoplazic și tumoral, la pacienți cu și fără DZT2;
3. Determinarea potențialului angiogen local prin analiza expresiei markerului CD34 în carcinomul mamar, în funcție de asocierea cu DZT2;
4. Caracterizarea fenotipului molecular tumoral prin evaluarea expresiei markerilor ER, PR, HER2 și Ki67, la pacienți cu și fără DZT2;
5. Stabilirea corelațiilor statistice dintre statusul imun celular local, angiogeneză și fenotipul molecular tumoral, în vederea evidențierii influenței DZT2 asupra a microambianței tumorale.

Metodologia cercetării științifice. Specimenele biologice și datele clinice ale pacientelor au fost selectate din arhiva fișelor medicale și a blocurilor histopatologice ale IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, Serviciul de anatomie patologică. Fragmentele tisulare au fost fixate în

formalină tamponată 10% (pH 7,2–7,4), apoi procesate prin deshidratare, clarificare și includere în parafină, obținându-se secțiuni de 3–5 μm pentru colorație HE și pentru imunohistochimie. Profilul tumoral a fost evaluat histopatologic pe HE, iar profilul molecular/imun celular local a fost stabilit folosind anticorpi pentru ER, PR, HER2, Ki67, CD3, CD4, CD8, CD34, CD45, CD56 și CD68, cu deparafinare/ demascare antigenică cu PT Link (Target Retrieval Solution, 60 min). Datele au fost introduse în MS Excel 2016 și analizate în SPSS (media, DS, mediana, IQR, *range*, corelații Spearman/Pearson, teste Mann–Whitney U și t-Student), cu prag de semnificație $p \leq 0,05$. Cercetarea a fost desfășurată la Catedra de histologie, citologie și embriologie, Laboratorul de morfologie din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (nr. 7/ 70/ 12.11.2021).

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. În premieră a fost efectuat un studiu complex, comparativ al statusului imun celular local în carcinomul mamar la pacienți diabetici și non-diabetici. Abordarea permite o înțelegere mai profundă a impactului metabolic al diabetului asupra mediului tumoral.

Problema științifico-aplicativă soluționată. Cercetarea a elucidat modificările imunității celulare locale în carcinomul mamar și influența diabetului zaharat tip 2 asupra micromediului tumoral. Prin cuantificarea celulelor CD3, CD4, CD8, CD34, CD45, CD56 și CD68 pozitive în stroma intra- și peritumorală, s-a confirmat că DZT2 modulează statusul imun local.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele susțin optimizarea managementului clinic al pacienților cu carcinom mamar, mai ales în prezența DZT2 și oferă premise pentru strategii terapeutice personalizate. Datele indică, că dereglările metabolice din DZT2 pot altera imunitatea celulară locală în micromediul tumoral, justificând adaptarea protocoalelor de tratament și monitorizare, cu impact asupra prognosticului și calității vieții.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. DZT2 constituie un factor activ de remodelare a microambianței tumorale în carcinomul mamar, influențând semnificativ statusul imun celular local și dinamica procesului tumoral;
2. Asocierea DZT2 cu carcinomul mamar, din punct de vedere histopatologic, se corelează cu dimensiuni tumorale mai mari, evidențiind totodată o relație strânsă între gradul histologic și activitatea mitotică;
3. DZT2 determină modificări semnificative al infiltratului limfocitar T în carcinomul mamar, caracterizat printr-o tendință de reducere a densității limfocitelor T citotoxice CD8⁺ intratumorale, în special în tumorile de grad înalt (G3);
4. Dereglările metabolice din DZT2 favorizează infiltrarea macrofagelor CD68⁺ în microambianța tumorală, atât la nivel intratumoral, cât și peritumoral;
5. În contextul DZT2 se evidențiază o disfuncție a celulelor endoteliale progenitoare CD34⁺, cu alterarea angiogenezei tumorale;
6. Din perspectivă moleculară, deși DZT2 nu modifică distribuția subtipurilor moleculare ale carcinomului mamar, acesta influențează relațiile dintre markerii hormonal și cei de proliferare;
7. DZT2 se asociază cu o infiltrare sporită de celule CD56⁺ la nivel peritumoral, densitatea acestora corelând negativ cu activitatea mitotică și expresia HER2 și pozitiv cu vascularizația intratumorală (CD34it).

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele obținute au fost implementate în activitatea științifică a Laboratorului de morfologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, precum și în activitatea practică a Secției de Anatomie Patologică a IMSP Institutul Oncologic.

Aprobarea rezultatelor: Rezultatele obținute și ideile de bază ale tezei au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor reuniuni științifice: National Scientific Conference with International Participation „Cells and tissues transplantation. Actualities and perspectives. The 3rd edition”, dedicată

aniversării a 80 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2025); Conferința Națională Științifico-Practică cu participare internațională „Istoria, actualități și perspective ale serviciului de anatomie patologică în Republica Moldova” (Chișinău, 2025); Congresul Național de Oncologie, ediția VI (Chișinău, 2025); Congresul aniversar „80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală” (Chișinău, 2025); 2nd International Cappadocia Scientific Research Congress (Nevşehir, Turcia, 2022); 2nd International Siirt Conference on Scientific Researches (Siirt, Turcia, 2022); ISPEC 13th International Conference on Engineering & Natural Sciences (Burdur, Turcia, 2022); 4th International Congress of Multidisciplinary Studies in Medical Sciences (Antalya, Turcia, 2022); 3rd International Conference on Medical & Health Sciences (Bingöl, Turcia, 2021); Conferința „Integrare prin cercetare și inovare” (Chișinău, 2021); II International Halich Congress on Multidisciplinary Scientific Research (Istanbul, Turcia, 2021); International Harran Health Sciences Congress-III (Şanlıurfa, Turcia, 2021). Rezultatele acestui studiu au fost discutate și aprobate la ședința Catedrei de histologie, citologie și embriologie a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal Nr8, din 12.02.2026) și Seminarului științific de profil 311. ANATOMIE ȘI MORFOLOGIE; 351. MEDICINĂ INTERDISCIPLINARĂ (proces verbal din 01.04.2026).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 40 lucrări științifice, dintre care 3 articole în reviste internaționale, 4 în reviste naționale și 33 rezumate în materialele conferințelor științifice naționale și de peste hotare.

1. CARCINOMUL MAMAR ASOCIAT CU DIABETUL ZAHARAT – PATOLOGII CU EVOLUȚIE COMPLEXĂ ȘI INTERACȚIUNI BIOLOGICE INCOMPLET ELUCIDATE

Cancerul mamar constituie proliferarea necontrolată a celulelor cu origine primară la nivelul glandei mamare. Conform estimărilor GLOBOCAN 2018, incidența este de aproximativ 10%, atât la nivel global cât și în Republica Moldova [1]. În cadrul comorbidităților metabolice, diabetul zaharat reprezintă o condiție frecvent întâlnită la femeile recent diagnosticate cu carcinomul glandei mamare [7,8].

1.1. Imunitatea celulară în stroma carcinomului mamar

Sistemul imun are un rol fundamental în menținerea homeostaziei tisulare, iar disfuncțiile sale contribuie semnificativ la inițierea și progresia proceselor neoplazice [9,10].

Limfocitele din tumoare (TILs) sunt cel mai frecvent evaluate intra- și peritumoral în cancerul mamar, însă datele privind densitatea lor sunt neuniforme și contradictorii. Conform Hendry *et al.* (2017), TILs sunt raportate mai frecvent în tumorile triplu negative și HER2-pozitive [11]. Totodată, evaluarea infiltratului limfocitar stromal în cancerul mamar se realizează în baza unor criterii specifice, precum: evaluarea TILs trebuie realizată la mărimi 20–40x [12], pe secțiuni FFPE de calitate, cu grosime optimă 4–5 μm [11], incluzând toate celulele mononucleare (limfocite și plasmocite) [13]. Unii autori recomandă utilizarea markerilor IHC și raportarea tipului de infiltrat (circumferențial minim/ parțial/ subtotal/ total), relevant pentru gradul de implicare tumorală [12].

1.2. Profilul molecular al carcinomului mamar

Receptorul pentru estrogen mediază efectele biologice ale estrogenilor asupra celulelor. Cavener *et al.* (2010) au menționat că semnalizarea prin receptorii ER influențează metabolismul lipidic și sensibilitatea la insulină, procese cruciale în patologia DZT2 [14]. Astfel expresia ER în patologia mamară devine un factor important care influențează atât biologia tumorii, cât și răspunsul la tratament [15]. Markerul HER2, cunoscut și sub denumirea de ErbB2, reprezintă un receptor transmembranar [16]. În condiții fiziologice, HER2 prezintă o expresie scăzută în la nivelul mai multor organe, inclusiv în țesutul glandular mamar [17]. În aproximativ 20% din cazurile de carcinom mamar, HER2 prezintă amplificare, fenomen asociat cu creșterea agresivității tumorale [18].

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Metodologia generală a cercetării

Pentru realizarea scopului și obiectivelor, a fost elaborat un plan metodologic care a inclus: argumentarea problemei; elaborarea și aprobarea protocolului de studiu; selectarea și colectarea materialului de studiu; realizarea procedeelelor histologice și imunohistochimice; colectarea, analiza și sinteza rezultatelor obținute; elaborarea recomandărilor și aplicarea lor în practică; formularea concluziilor.

Lucrarea a fost realizată în cadrul Catedrei de histologie, citologie și embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu” și în Laboratorul de Morfologie din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (avizul favorabil nr.7 din 12.11.2021).

2.2. Materialul de studiu

În calitate de obiect de cercetare au servit specișenele de glandă mamară prelevate postoperator mastectomie totală în cadrul IMSP Institutul Oncologic din RM pe parcursul anilor 2018-2020. Materialul prelevat, carcinom mamar invaziv de tip ductal NST, de la paciențe care nu au fost supuse tratamentelor preoperatorii a fost divizat în 2 loturi: lotul I a inclus tumori colectate de la 43 paciențe cu CGM fără DZT2; lotul II – 29 tumori mamare de la paciențe cu DZT2. În calitate de control au servit mostre de glandă mamară (bilateral), prelevate în cadrul Centrului de Medicină Legală din RM (2021-2022), de la 30 femei decedate accidental.

Cazurile au fost selectate în baza următoarelor criterii de includere și excludere:

A. Criterii de includere: diagnosticul confirmat de GCM (carcinom de tip ductal NST); cu sau fără diagnosticul confirmat de DZT2, în dependență de grup; vârsta ≥ 50 ani;

B. Criterii de excludere: paciențele diagnosticate cu diabet zaharat tip 1; boli autoimune; vârsta până la 50 ani.

Nivelul seric al glicemiei a fost evaluat *a jeun*, la internare în sângele venos, prin metoda colorimetrică (analizatorul biochimic Selectra Pro XL, NL) la toate paciențele cu tumori.

2.3. Metode histologice și imunohistochimice

Toate secțiunile au fost colorate inițial prin metoda clasică. Caracteristica histopatologică detaliată a fost realizată după gradul de diferențiere (OMS, ediția 5) [19].

Gradul global tumoral a fost calculat prin însumarea scorurilor pentru fiecare criteriu (total 3–9), fiind încadrat astfel: gradul I (3–5 puncte), gradul II (6–7 puncte) și gradul III (8–9 puncte). Cazurile au fost evaluate independent de doi medici morfopatologi, iar secțiunile reprezentative au fost selectate pentru analiza imunohistochimică. În corespundere cu numărul de markeri utilizați în studiu, au fost preparate 11 lame silanate pentru fiecare caz, secțiunile fiind realizate din același bloc, ca și pentru HE. Toate procedeele de deparafinare, demascare și vizualizare s-au efectuat automat, utilizând Autostainer Link 48 (Dako Colorado, USA).

2.4. Metode de evaluare a markerilor

Evaluarea expresiei receptorilor a fost realizată prin tehnică semi-automată descrisă de Suciș *et al.* (2014) [20], utilizând Axio Imager A2 (Carl Zeiss, Germania) și Olympus BX53 (Japonia). Cazurile cu ST (scorul total=suma scorului de proporție și de intensitate) 0–2 au fost considerate negative, iar cele cu ST 3–8 – pozitive (Figura 1). Supraexpresia HER2 a fost evaluată conform criteriilor ASCO 2018. Tumorile 2+ și 3+ au fost considerate HER2 pozitive (figura 2). În toate cazurile HER2 pozitive s-au utilizat tehnici de hibridizare *in situ* cromogenă în dublă culoare, rulat pe platforma BenchMark ULTRA. La evaluarea expresiei CD3, CD4, CD8, CD34 CD45, CD56, CD68, Ki67 am identificat inițial regiunile de interes, intra- și peritumorale (CDit/CDpt) din preparat. Rezultatele au fost prezentate drept media procentuală din 10 câmpuri/ 1000 celule. Pragul de pentru Ki67 a fost ≥ 14 .

Ulterior, cazurile au fost repartizate pe grupe în funcție de diagnostic, prezența/ absența DZT2 și subtipurii molecular (tabelul 1).

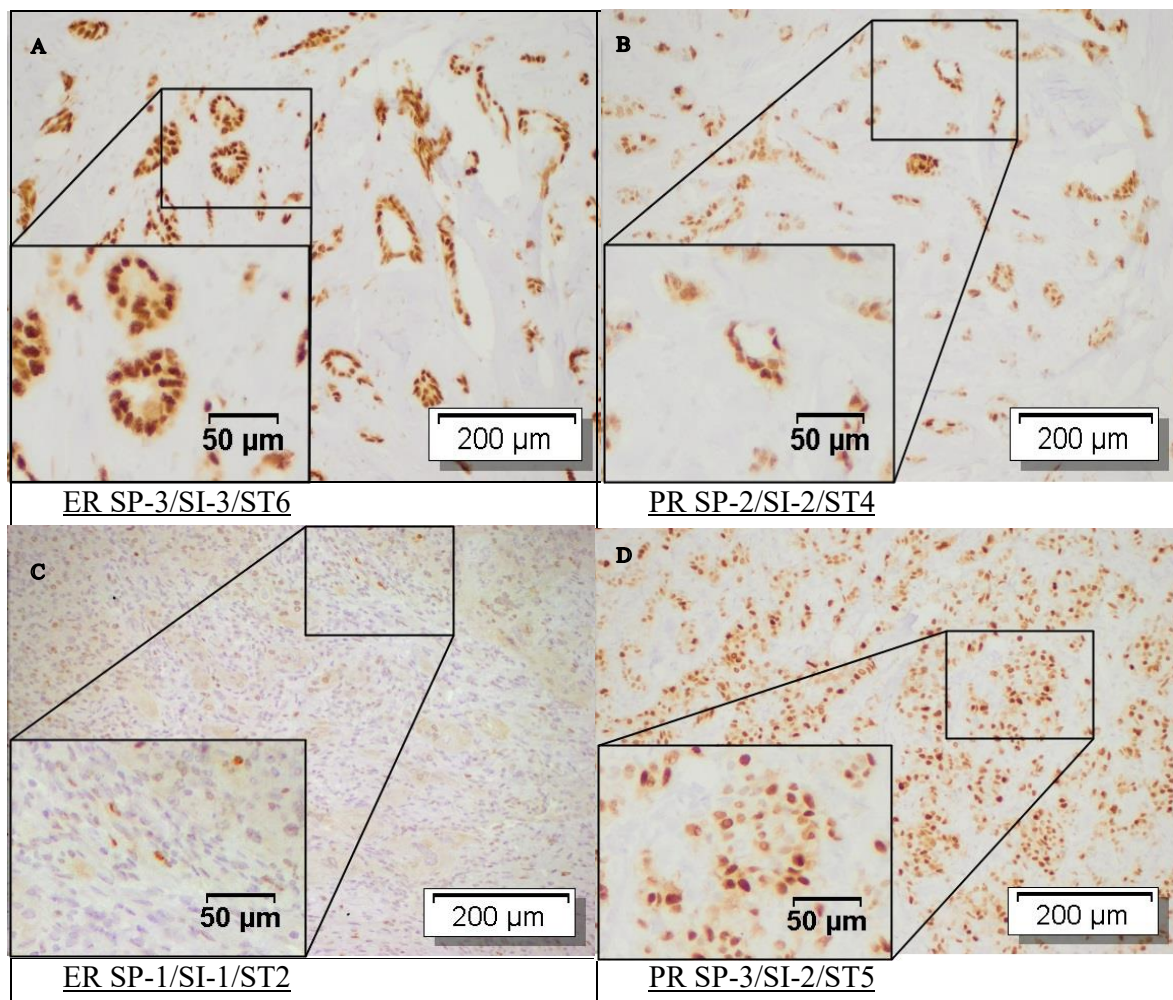


Figura 1. Carcinoame mamare de tip NST. Celule tumorale imunomarcate pentru ER și PR. Notă: SP – Proporția celulară, SI – intensitatea colorării nucleare, ST – scor total. Colorație IHC, contracolorare cu hematoxină Lille (20x).

2.5. Analiza statistică.

1. Studiul a inclus 72 paciente cu carcinom mamar: 43 cazuri CGM fără DZT2 și 29 cazuri CGM asociat cu DZT2. Grupul martor a inclus 30 femei decedate accidental, de la care s-au recoltat mostre de glandă mamară.

2. Cercetarea a fost retrospectivă, morfologică, bazată pe evaluarea histologică și imunohistochimică. S-a utilizat colorația hematoxină-eozină și un panel de 11 markeri IHC: ER, PR, HER2, Ki67, CD3, CD4, CD8, CD34, CD45, CD56 și CD68. Descrierea macro-microscopică a fost efectuată conform recomandărilor OMS (2022) [19], iar cuantificarea/scorificarea conform Allred *et al.* (1998) și Suci *et al.* (2014) [20–22].

3. În dependență de expresia ER, PR, HER2 și Ki67 tumorile au fost grupate în 5 subtipuri moleculare având la bază recomandările OMS [19].

4. Datele au fost sistematizate în MS Excel 2016, iar analiza statistică a fost realizată în SPSS v23.0: media, deviația standard, mediana, intervalul intercuartilic, *range* (min–max), intervale de încredere, corelații Spearman/Pearson și comparații între grupe prin Mann–Whitney U și t-Student test.

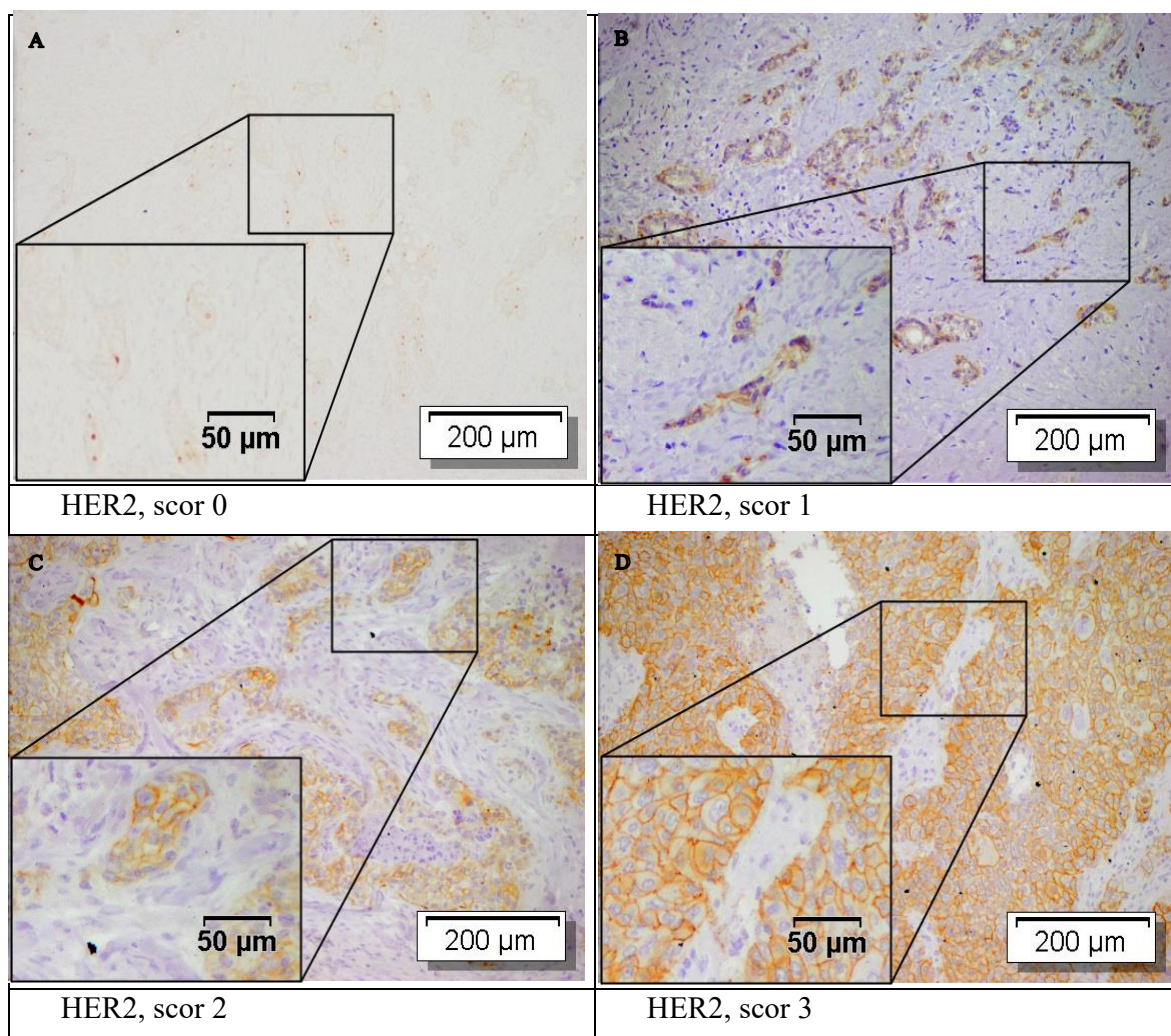


Figura 2. Carcinom mamar ductal invaziv de tip NST. Notă: celule tumorale marcate pentru HER2 (scor 0 - +3). Colorație IHC, contracolorare cu hematoxilină Lille (20x).

Tabelul 1. Repartizarea specimenelor prelevate în baza diagnosticului morfologic și imunohistochimic

Subtipul molecular	CGM (43 cazuri)			CGM + DZT2 (29 cazuri)			Total (72 cazuri)
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	
Luminal A	2 (4.7%)	2 (4.7%)		1 (3.4%)	2 (6.9%)		7 (9.7%)
Luminal B, HER2-		14 (32.5%)	4 (9.3%)		12 (41.3%)	2 (6.9%)	32 (44.4%)
Luminal B, HER2+	1 (2.3%)	3 (7.0%)	5 (11.6%)		5 (17.2%)		14 (19.4%)
HER2+		3 (7.0%)	3 (7.0%)			3 (10.3%)	9 (12.5%)
Triplu negativ		2 (4.7%)	4 (9.3%)		1 (3.4%)	3 (10.3%)	10 (13.9%)
Total	3 (7%)	24 (55.8%)	16 (37.2%)	1 (3.4%)	20 (68.9%)	8 (27.6%)	72 (100%)

Notă: G1-G3 – gradul de diferențiere al tumorii; CGM – carcinom de glandă mamară; DZT2 – diabet zaharat tip 2.

3. CARACTERISTICA MORFOLOGICĂ A GLANDELOR MAMARE ÎN CONDIȚII DE NORMĂ ȘI PATOLOGIE

Analiza morfologică a glandelor mamare reprezintă un element fundamental în înțelegerea mecanismelor de carcinogeneză mamară.

3.1. Morfologia glandei mamare în normă

În mostrele colectate au fost evidențiate modificări precum fibroza periductală, involuția glandulară, creșterea proporției țesutului conjunctiv stromal, reducerea cantității de țesut adipos, scleroza vasculară, depuneri de calciu și infiltrate limfocitare discrete. Fibroza periductală a fost identificată în 15 cazuri (50%) din totalul probelor analizate, iar involuția componentelor glandulare în 11 cazuri (36.7%). Scleroza țesutului conjunctiv stromal a fost prezentă în 14 cazuri (46.7%), micșorarea țesutului adipos în 11 cazuri (36.7%), iar scleroza vasculară în 13 cazuri (43.3%). Îngroșarea pereților vasculari și/sau reducerea diametrului lumenului vascular, asociate cu depuneri de calciu, au fost constatate în 11 cazuri (36.7%), infiltratul limfocitar a fost prezent în 15 cazuri (50%) dintre cazurile examinate.

3.2. Structura carcinomului mamar, în absența dereglărilor metabolismului glucidic

În studiu au fost incluse paciente cu carcinom mamar NST, cu vârsta medie de 63.7 ± 6.9 ani. Glicemia a constituit 5.04 ± 1.10 mmol/L (Me 4.7 mmol/L), iar dimensiunea tumorală macroscopică a variat între 0.70–5.00 cm, cu media 2.10 ± 0.80 cm (Me 2.0 cm). La stratificarea pe vârste, dimensiunile tumorale au fost: 51–60 ani: 1.98 ± 0.2 cm (Me 2.0; 15 cazuri/34.9%); 61–70 ani: 2.21 ± 0.3 cm (Me 2.1; 23 cazuri/53.5%); 71–80 ani: 2.0 ± 0.3 cm (Me 2.0; 5 cazuri/11.6%). Deși se observă o tendință spre tumori mai mari în grupa 61–70 ani, diferențele nu au fost semnificative statistic: 51–60 vs 61–70 ($p=0.792$), 61–70 vs 71–80 ($p=0.888$), 51–60 vs 71–80 ($p=0.951$).

3.3. Morfologia carcinomului mamar asociat cu diabet zaharat

În continuare au fost analizate caracteristicile morfologice ale carcinomului mamar asociat cu diabet zaharat. Vârsta medie a pacientelor a fost 64.5 ± 7.9 ani, iar glicemia medie 9.9 ± 3.1 mmol/L (Me 9.0 mmol/L). Dimensiunile tumorale au variat între 1.0–12.0 cm, cu media 2.9 ± 2.2 cm (Me 2.2 cm); pe grupe de vârstă: 51–60 ani (10 cazuri; 34.5%) – 2.67 ± 1.3 cm, 61–70 ani (15 cazuri; 51.7%) – 2.92 ± 1.5 cm, 71–80 ani (4 cazuri; 13.8%) – 3.1 ± 1.4 cm. Deși descriptiv se observă tumori mai mari în grupa 71–80 ani, asocierea vârstă – dimensiune tumorală a fost foarte joasă și nesemnificativă ($r=-0.04$; $p=0.84$). Conform categoriei pT, pT1 a fost identificat în 13 cazuri (44.8%), pT2 în 12 cazuri (41.4%), pT3 în 3 cazuri (10.3%) și pT4 în 1 caz (3.4%), indicând predominanța stadiilor incipiente/intermediare (pT1–pT2).

3.4. Studiul comparativ al morfologiei tumorilor mamare

Dimensiunea și stadiul tumoral: deși în ambele grupuri predomină stadiile incipiente și intermediare (pT1, pT2), pacientele cu diabet prezintă o incidență semnificativ mai mare a stadiilor tumorale avansate (pT3, pT4) comparativ cu pacientele fără diabet. De asemenea, tumorile asociate cu diabetul au manifestat o tendință de a avea dimensiuni medii mai mari.

Afectarea limfonodală (pN): chiar dacă stadiile cu afectare redusă (pN0 și pN1) sunt majoritare per total, diabetul se asociază cu o frecvență mai mare a metastazelor limfonodale de tip pN2, ceea ce reflectă un risc crescut de diseminare. Histiocitoza sinusală, ca reacție a nodurilor limfatici, a fost mai rar întâlnită în grupul cu diabet.

Gradul histopatologic: în ambele loturi au prevalat tumorile cu agresivitate moderată (G2). Paradoxal, tumorile cu grad înalt de agresivitate (G3) au fost semnificativ mai frecvente la pacientele fără diabet (37.2% față de 27.6% la pacientele diabetice).

Activitatea mitotică (Mc): s-a observat o dinamică distinctă a proliferării celulare. Pacientele cu diabet au înregistrat o incidență mai mare atât pentru activitatea mitotică scăzută (Mc1), cât și pentru cea crescută (Mc3). Prin contrast, în grupul non-diabetic a predominat activitatea mitotică moderată (Mc2). În ambele grupuri, activitatea mitotică a corelat direct cu gradul histopatologic al tumorii.

Invazia tumorală: invazia limfovaculară a fost mai frecventă decât cea perineurală pentru ambele tipuri de paciente, sugerând că diseminarea pe cale limfovaculară este mecanismul principal de extensie a bolii.

Impactul global al diabetului: dereglările metabolice specifice diabetului zaharat de tip 2 influențează în mod clar progresia tumorală, manifestându-se prin dezvoltarea unor tumori de dimensiuni mai mari, frecvență crescută a stadiilor avansate și un grad mai mare de afectare a nodulilor limfatici.

4. INFLUENȚA DZT2 ASUPRA MICROMEDIULUI TUMORAL

4.1. Identificarea expresiei CD3, CD4, CD8, CD34, CD45, CD56, CD68 în glanda mamară intactă

Evaluarea limfocitelor T CD3⁺ a evidențiat o populație mixtă a compartimentelor, fără diferențe cantitative semnificative între epiteliul ductal și stroma periductală (intraepitelial: 21.7±18.5; Me=16; 0–55 vs periductal: 22.2±15.7; Me=16.5; 14–54). Limfocitele T helper (CD4⁺) au predominat semnificativ în stroma periductală (20.2±8.1; Me=21) comparativ cu epiteliul ductal (8.5±6; Me=8) (p=0.011), indicând CD4⁺ ca populație majoritară a infiltratului periductal, în timp ce distribuția limfocitelor T supresoare (CD8⁺) a fost similară în ambele zone (10.8 vs 10.2; p=0.25). Markerul CD34 a indicat o topografie strictă: vascularizație absentă în epiteliul ductal, dar prezentă și variabilă periductal (24.8±11.2; 16–45; p=0.01). Celulele CD45⁺ au avut o distribuție relativ uniformă (periductal: 36.2±13.1 vs intraepitelial: 30.3±14.2; p=0.48); celulele NK (CD56⁺) au prezentat o tendință de acumulare intraepitelială (15.3±11.7 vs 5.5±3.7; p=0.14), iar macrofagele (CD68⁺) au fost numeric mai dense periductal (29.5±10.3 vs 11.8±8.1), fără semnificație statistică (p=0.33).

4.2. Evaluarea imunității celulare locale și a potențialului angiogen în stroma tumorilor de tip NST

Analiza comparativă a evidențiat o predominanță peritumorală a infiltratului imun și a densității vasculare, cu corelații clinico-patologice distincte între compartimente. Infiltratul CD3⁺ a fost mai mare peritumoral (33.6±16.3) decât intratumoral (25.1±15.6), la limita semnificației (p=0.05); intratumoral, CD3⁺ a corelat invers cu Ki67 ($r_s=-0.37$; p=0.02), iar peritumoral a corelat pozitiv cu Ki67 ($r_s=0.35$; p=0.03) și negativ cu vârsta ($r_s=-0.45$; p=0.01). Celulele CD4⁺ au avut densitate semnificativ mai mare peritumoral (29.4±15.2) față de intratumoral (17.5±13.4) (p=0.0005), iar componenta intratumorală a corelat pozitiv cu vârsta ($r_s=0.36$; p=0.03). CD8⁺ intratumoral a corelat pozitiv cu glicemia ($r_s=0.37$; p=0.02), iar peritumoral a prezentat corelații pozitive cu ER și HER2 ($r_s=0.33$). Densitatea microvasculară (CD34⁺) a fost mai mare peritumoral (14±8.5) vs intratumoral (10.5±8.3) (p=0.003), iar vascularizația intratumorală a corelat cu Ki67 ($r_s=0.49$), pT ($r_s=0.54$) și invazia limfovaculară ($r_s=0.34$; p=0.03). CD45⁺ a fost mai dens peritumoral (58.7±29.6) decât intratumoral (40.5±29) (p=0.01), iar nivelul intratumoral a corelat cu pT și activitatea proliferativă. CD56⁺ a fost redus intratumoral (2.5±1.7) comparativ cu peritumoral (5.0±4.8) (p=0.013), corelând pozitiv cu statusul HER2 ($r_s=0.36$) și invers cu dimensiunea tumorală ($r_s=-0.31$; p=0.05). CD68⁺ a fost mai mare peritumoral (12.4±12.2) vs intratumoral (9.5±7.5) (p=0.02) și a corelat cu activitatea mitotică ($r_s=0.44$), pT ($r_s=0.51$) și HER2 ($r_s=0.34$), sugerând asocierea macrofagelor cu un fenotip tumoral mai agresiv.

4.3. Caracteristica cantitativă a markerilor vizați în carcinomul mamar asociat cu DZT2.

Evaluarea compartimentelor intratumoral (it) și peritumoral (pt) a evidențiat următoarele: CD3 – densitatea medie a fost 17.9±15.9 (it) și 35.7±18.9 (pt) (p=0.98); CD3it a corelat pozitiv cu vârsta ($r_s=0.47$; p=0.01), iar CD3pt a corelat cu formarea tubulilor ($r_s=0.48$), scorul Nottingham ($r_s=0.44$) și expresia HER2 ($r_s=0.33$). CD4 – densitatea medie a fost 7.8±5.5 (it) și 14.8±14.3 (pt) (p=0.09); CD4it a corelat negativ cu ER ($r_s=-0.32$; p=0.04), iar CD4pt a avut o asociere la limita semnificației cu invazia perineurală ($r_s=0.27$; p=0.08). CD8 – valorile medii au fost 15.2±11.3 (it) și 28.0±18.3 (pt) (p=0.02); CD8it a corelat pozitiv cu invazia perineurală ($r_s=0.42$), iar activitatea mitotică a prezentat o tendință de corelație inversă cu infiltrarea citotoxică intratumorală ($r_s=-0.29$). CD34 (densitatea microvasculară) – 12.8±12.7 (it) și 16.0±7.2 (pt) (p=0.19); CD34it a corelat negativ cu gradul tumoral

($r_s=-0.33$), scorul Nottingham ($r_s=-0.34$) și Ki67 ($r_s=-0.37$; $p=0.02$). CD45 – densitatea medie a fost 43.1 ± 35.1 (it) și 50.1 ± 34.6 (pt); CD45pt a corelat pozitiv cu vârsta ($r_s=0.37$) și gradul de diferențiere ($r_s=0.48$), negativ cu ER și PR ($r_s=-0.41$; $p=0.01$). CD56 – densitatea a fost semnificativ mai mare peritumoral (12.92 ± 7.62) comparativ cu intratumoral (0.58 ± 0.42) ($p=0.03$); CD56it a corelat negativ cu invazia limfovaculară ($r_s=-0.35$), iar CD56pt a corelat negativ cu activitatea mitotică ($r_s=-0.37$) și HER2 ($r_s=-0.38$). CD68 – densitatea medie a fost 10.61 ± 9.85 (it) și 16.3 ± 16.1 (pt) ($p=0.05$); CD68it a corelat pozitiv cu vârsta ($r_s=0.40$) și extensia nodală pN ($r_s=0.42$; $p=0.01$), sugerând un răspuns macrofagal mai intens în tumorile avansate.

4.4. Evaluarea corelațiilor dintre markerii imunității celulare și potențialului angiogen în tumorile mamare cu și fără DZT2 asociat.

Carcinomul mamar fără diabet zaharat. Analiza corelațiilor dintre markerii imunității celulare și potențialul angiogen în carcinomul mamar fără diabet a evidențiat interacțiuni coordonate în microambientul tumoral. Răspunsul imun intratumoral a fost dominat de componenta T helper, susținută de corelația dintre CD3it și CD4it ($r=0.48$; $p=0.01$), iar infiltratul T a fost strâns asociat cu CD8it ($r=0.62$; $p=0.01$) și CD68it ($r=0.60$; $p=0.01$), sugerând conlucrarea limfocitelor și macrofagelor în focarul neoplazic. Componenta vasculară s-a corelat pozitiv cu infiltrarea imună: CD34it a asociat cu CD3it ($r=0.43$; $p=0.01$) și mai ales cu CD4it ($r=0.59$; $p=0.01$), indicând că angiogeneza facilitează recrutarea imună intratumorală; suplimentar, CD34it a corelat cu CD56pt ($r=0.36$; $p=0.03$), sugerând influențe asupra compartimentului peritumoral. La periferia tumorii s-a constatat recrutare leucocitară crescută, prin asocierile CD3pt–CD4pt ($r=0.36$) și CD3pt–CD45pt ($r=0.40$; $p=0.02$), precum și o comunicare între compartimente: CD4pt a corelat cu CD8it ($r=0.31$; $p=0.05$). În contrast, CD8it s-a asociat invers cu CD34pt ($r=-0.34$; $p=0.03$), sugerând o relație antagonistă între activitatea citotoxică intratumorală și neoangiogeneza peritumorală.

Carcinomul mamar asociat cu DZT2. Analiza corelațiilor în carcinomul mamar asociat cu DZT2 indică o remodelare a interacțiunilor imune și vasculare sub influența dereglărilor metabolice. Infiltratul CD3it depinde de subpopulațiile CD4it ($r=0.46$; $p=0.01$) și CD8it ($r=0.48$; $p=0.01$) și se asociază sinergic cu macrofagele (CD3it–CD68it: $r=0.49$; $p=0.01$), sugerând un rol activ al macrofagelor în recrutarea limfocitelor T. Comunicarea între compartimente este susținută de relația CD3it–CD45pt ($r=0.38$; $p=0.02$), iar neoangiogeneza intratumorală facilitează infiltrarea imună (CD34it–CD3it: $r=0.38$; $p=0.02$; CD34it–CD8it: $r=0.49$; $p=0.01$). Peritumoral, CD3pt se menține asociat cu CD4pt ($r=0.32$) și CD8pt ($r=0.37$), iar CD8it se corelează atât cu CD68it ($r=0.45$), cât și cu CD56pt ($r=0.41$; $p=0.01$), sugerând interacțiuni între limfocitele citotoxice și celulele NK. Un nucleu mecanistic pare constituit de axa CD34it–CD68it ($r=0.51$; $p=0.01$) și de legăturile către periferie (CD34it–CD56pt: $r=0.44$; $p=0.01$; CD56pt–CD68it: $r=0.50$; $p=0.01$), iar asocierea CD45pt–CD8it ($r=0.34$; $p=0.04$) reconfirmă importanța infiltratului leucocitar peritumoral pentru nivelul răspunsului citotoxic intratumoral. Comparativ, în glanda mamară normală celule CD3 și CD8 pozitive predomină stromal, iar CD4, CD56 pozitive sunt mai evidente în epitelii; în carcinomul non-diabetic se remarcă infiltrare intratumorală activă CD3 și CD8, cu predominanță peritumorală a CD4 și CD45. În prezența DZT2, acest model se perturbă prin redistribuirea CD8 și CD68 către stroma peritumorală, concomitent cu creșterea vascularizației CD34 și a densității CD56 la periferia tumorii, sugerând mecanisme adaptative/compensatorii în context metabolic alterat.

5. CARACTERIZAREA EXPRESIEI MARKERILOR HORMONALI (ER, PR), HER2 ȘI Ki67 ÎN GLANDA MAMARĂ INTACTĂ ȘI ÎN CARCINOMUL MAMAR

În cancerul de sân, expresiile markerilor pentru ER, PR, HER2 și Ki67 reprezintă caracteristici cheie ale tumorii și sunt baza prognosticului predictiv [8].

5.1. Caracteristica cazurilor de control

În glanda mamară neafectată, receptorii pentru ER și PR au fost predominant determinați în celulele epiteliale luminale [23]. În perioada menopauzei, odată cu reducerea generală a activității hormonale expresia PR de asemenea scade semnificativ.

5.2. Tumorile mamare fără DZT2 asociat

Analiza markerilor moleculari (ER, PR, Ki67, HER2) în tumorile pacientelor non-diabetice a evidențiat o heterogenitate marcată. Expresia ER a fost în medie 57.2%±41.6% (Me=80%), cu 43.3% cazuri hormon-independente, iar 32.6% au atins Allred 8; PR a avut valori mai reduse (35.2%±35.0%, Me=30%) și a fost absent în 37.2% din cazuri. S-a confirmat o coexpresie puternică ER-PR ($r_s=0.74$; $p=0.001$). Proliferarea a fost ridicată-variabilă, cu Ki67=35.2%±19% (Me=35%, interval 10-70%), majoritatea cazurilor încadrându-se în proliferare moderat-înaltă. HER2 a fost negativ în 81.4% (cel mai frecvent scor 1+: 46.5%), iar 3+ a fost identificat în 18.6%. Relațiile ER-HER2 ($p=0.31$) și ER-Ki67 ($p=0.29$) au fost ne semnificative, iar asocierea HER2-Ki67 a fost slab pozitivă, fără semnificație statistică ($r_s=0.18$; $p=0.17$).

5.3. Fenotipul tumorilor mamare NST asociate cu DZT2

Tumorile mamare au fost preponderent hormon-dependente, cu ER 60.2%±37.8% (Me=80%); scorarea Allred a evidențiat expresie puternică (Allred 8 în 26.7%, respectiv 7 în 33.3%). PR a avut valori mai reduse (39.7%±38.3%, Me=35%), fiind absent în 36.7%; deși ER-PR au corelat pozitiv ($r_s=0.77$; $p=0.01$), PR a fost semnificativ mai scăzut decât ER ($p=0.00084$), sugerând că sensibilitatea la hormonoterapie este dominată de ER. Ki67 a prezentat variabilitate marcată (30.6%±17.8%, Me=27.5%), iar 76% dintre tumori au avut Ki67≥20%. Statusul HER2 a fost predominant scăzut/absent (83.3%, Me=1), în timp ce 16.7% au avut 3+. Relațiile moleculare au arătat corelații puternice ER-PR ($r_s=0.78$), o asociere ne semnificativă ER-HER2, o tendință inversă ER-Ki67 ($r_s=-0.30$; $p=0.06$) și o corelație inversă semnificativă PR-Ki67 ($r_s=-0.49$; $p=0.001$); în schimb, HER2-Ki67 a fost pozitiv corelat ($r_s=0.52$; $p=0.001$), indicând că supraexpresia HER2 în DZT2 se asociază cu proliferare crescută.

5.4. Caracteristica comparativă a tumorilor mamare, cu și fără asocierea DZT2

Analiza comparativă a biomarkerilor tumoralii între loturile non-diabetic și diabetic a evidențiat diferențe de expresie și de interdependență cu relevanță prognostică. Pentru ER, lotul non-diabetic a avut 57.2%±41.6% (Me=80%), cu 30.2% cazuri ER-negative, iar lotul diabetic 60.2%±37.8%, cu o proporție mai mică de cazuri ER-negative (23.3%); în ambele loturi s-a menținut o corelație pozitivă puternică ER-PR ($r_s=0.74$ vs $r_s=0.77$), sugerând hormonodependență indiferent de statusul metabolic. Pentru PR, mediile au fost comparabile (35.2% vs 39.7%, $p=0.78$), însă în lotul diabetic s-a evidențiat o corelație negativă semnificativă PR-Ki67 ($r_s=-0.49$; $p=0.001$), absentă în lotul non-diabetic, indicând asocierea PR-pozitivității cu o proliferare mai redusă în contextul DZT2. Ki67 a fost ușor mai mic în lotul diabetic (30.6%±17.8%) față de non-diabetic (35.2%±19%), la limita semnificației ($p=0.06$). Un element distinct a fost corelația pozitivă puternică HER2-Ki67 în lotul diabetic ($r_s=0.52$; $p=0.001$), absentă în lotul non-diabetic, sugerând un fenotip mai proliferativ/agresiv al tumorilor HER2-pozitive în prezența dereglărilor metabolice. Expresia HER2 nu a diferit semnificativ între loturi ($p=0.12$), iar cazurile HER2 3+ au fost similare (18.6% vs 16.7%). În ansamblu, deși tumorile NST sunt predominant hormon-dependente în ambele grupuri, în DZT2 se evidențiază o asociere mai strânsă între axul HER2 și proliferare, cu potențial impact negativ asupra prognosticului pentru subtipurile HER2-pozitive.

5.5. Structura și fenotipul molecular al carcinomului mamar

Structurarea subtipurilor moleculare a fost realizată prin integrarea expresiei ER și PR, statusului HER2 și indicelui Ki67. În lotul non-diabetic, distribuția a fost heterogenă, cu predominanța subtipului Luminal B/HER2-negativ (48.8%; 21 cazuri), urmat de Triplu-negativ (20.9%); subtipurile Luminal B/HER2+ și Luminal A au constituit 11.6%, respectiv 9.3%, iar HER2-pozitiv pur a fost cel mai rar (7%). În lotul cu DZT2 s-a menținut predominanța Luminal B/HER2-negativ (58.6%; 17 cazuri), urmat de Triplu-negativ (17.2%), iar Luminal A și Luminal B/HER2+ au avut câte 10.3%; subtipul HER2-pozitiv pur a fost rar (3.5%; 1 caz). Compararea statistică a loturilor nu a evidențiat diferențe semnificative ale distribuției subtipurilor ($p=0.48$), sugerând că DZT2 poate influența microambientul și agresivitatea, dar nu modifică în mod determinant apartenența moleculară definită prin markerii IHC standard.

6. INFLUENȚA DEREGLĂRILOR METABOLICE DIN DZT2 ASUPRA STATUTULUI IMUN CELULAR LOCAL DIN CARCINOMUL MAMAR

În acest capitol sunt integrate și discutate rezultatele obținute privind influența diabetului zaharat de tip 2 asupra particularităților morfologice, imunologice, angiogenice și moleculare ale carcinomului mamar invaziv de tip NST. Asocierea DZT2 nu s-a corelat puternic cu parametrii clasici de stadiu tumoral, însă s-a însoțit de accentuarea invaziei limfovaskulare și perineurale, ceea ce sugerează că dereglările metabolice influențează în special capacitatea de diseminare tumorală și remodelarea microambianței locale. Din perspectivă moleculară, în lotul cu DZT2 s-a observat menținerea predominanței fenotipurilor hormonodependente, fără diferențe semnificative statistice ale distribuției globale a subtipurilor moleculare comparativ cu lotul non-diabetic. Importanța biologică a diabetului nu rezidă atât în modificarea apartenenței la un anumit subtip molecular, cât în schimbarea relațiilor dintre markerii tumorali. Astfel, s-a menținut coexpresia puternică ER-PR, s-a evidențiat o asociere inversă între PR și Ki67, iar relația pozitivă dintre HER2 și Ki67 a fost mai accentuată în contextul DZT2, sugerând că proliferarea tumorală devine mai strâns legată de axa HER2 în prezența dereglărilor metabolice. Analiza gradului histologic a evidențiat o proporție mai mică de tumori G3 în lotul diabetic, însă această observație nu exclude un comportament biologic mai agresiv. Rezultatele indică faptul că agresivitatea tumorală, în contextul DZT2, trebuie apreciată nu doar prin gradul histologic, ci prin integrarea markerilor proliferativi, a profilului molecular și a particularităților microambianței tumorale. În acest sens, DZT2 pare să influențeze mai ales rețeaua de interacțiuni dintre markerii biologici, și nu exclusiv expresia cantitativă izolată a unui singur marker.

Datele privind imunitatea celulară locală susțin existența unui răspuns antitumoral compromis în prezența diabetului zaharat de tip 2. La pacientele cu DZT2 s-a observat o tendință de reducere a densității limfocitelor T citotoxice CD8⁺ intratumorale, concomitent cu redistribuirea infiltratului imun către compartimentul peritumoral. Această reorganizare a infiltratului sugerează o diminuare a eficienței răspunsului imun citotoxic direct asupra celulelor tumorale. Totodată, relația inversă dintre CD4 intratumoral și expresia ER sugerează interdependențe suplimentare între statutul imun local și profilul hormonal al tumorii. În ceea ce privește celulele CD45⁺ și CD56⁺, rezultatele arată că DZT2 influențează nu doar densitatea, ci mai ales distribuția acestora în microambianța tumorală. Acumularea peritumorală a celulelor CD56⁺, asociată cu densitate intratumorală redusă, susține ipoteza unei penetrări insuficiente a componentei efectoare în focarul tumoral. În consecință, în contextul diabetic, prezența acestor celule la periferia tumorii poate reflecta mai curând un răspuns imun incomplet eficient decât un control imun antitumoral adecvat.

Angiogeneza tumorală a prezentat particularități sugestive pentru o vascularizație disfuncțională. În lotul cu DZT2, densitatea microvasculară CD34⁺ intratumorală s-a asociat invers cu gradul tumoral, scorul Nottingham și indicele Ki67, ceea ce susține existența unei arhitecturi vasculare dezorganizate și a unei perfuzii tisulare ineficiente. În acest context, diabetul zaharat de tip 2 poate favoriza instalarea unei microambianțe tumorale hipoxice, capabile să susțină progresia neoplazică și alterarea suplimentară a răspunsului imun local. Un rezultat important al studiului îl constituie rolul macrofagelor CD68⁺ în contextul DZT2. Conținutul intratumoral a macrofagelor s-a asociat cu extensia nodală, iar componenta peritumorală cu activitatea mitotică și dimensiunea tumorală, ceea ce susține implicarea lor în progresia locală și regională a bolii. Aceste observații confirmă faptul că, în condiții de dereglare metabolică, infiltratul macrofagic dobândește o semnificație biologică pro-tumorală, contribuind la perpetuarea inflamației cronice și la remodelarea microambianței carcinomului mamar. În ansamblu, rezultatele obținute demonstrează că diabetul zaharat de tip 2 nu acționează doar ca o comorbiditate metabolică, ci ca un factor activ de remodelare a microambianței carcinomului mamar. Influența sa se exercită prin alterarea echilibrului dintre imunitatea celulară locală, angieneză și relațiile dintre markerii hormonal și proliferativi. Această interpretare susține necesitatea unei evaluări histopatologice și imunohistochimice integrate la pacientele cu carcinom mamar asociat DZT2, cu potențial impact prognostic și terapeutic.

CONCLUZII GENERALE

1. Glanda mamară în postmenopauză prezintă modificări involutive asociate proceselor fiziologice de senescență și remodelare tisulară. Carcinomul mamar invaziv de tip NST, în contextul diabetului zaharat de tip 2, prezintă caracteristici morfologice și proliferative mai agresive, exprimate prin dimensiuni tumorale crescute, scor histologic mai avansat și activitate proliferativă accentuată, comparativ cu cazurile fără comorbiditate metabolică.
2. Parenchimul mamar postmenopauzal se caracterizează printr-un status particular de control imun, evidențiat prin distribuția predominantă a limfocitelor CD3⁺ și CD8⁺ la nivelul stromei glandulare, concomitent cu localizarea preferențială a leucocitelor CD4⁺ și CD56⁺ în compartimentul epitelial. În contrast, carcinomul mamar asociat diabetului zaharat de tip 2 prezintă un status imun celular local profund alterat, caracterizat prin creșterea semnificativă a populației de macrofage CD68⁺ intratumorale și prin corelații imune sugestive pentru dezvoltarea unei microambianțe tumorale imunosupresive, favorabile progresiei neoplazice.
3. În carcinomul mamar asociat diabetului zaharat de tip 2, angiogeneza tumorală este caracterizată printr-o arhitectură microvasculară dezorganizată și o funcționalitate vasculară deficitară, aspecte evidențiate de asocieri statistice semnificative între densitatea microvasculară CD34⁺ și markerii de agresivitate și proliferare tumorală. Aceste corelații sunt sugestive pentru o perfuzie tisulară compromisă și pentru instalarea unei microambianțe tumorale hipoxice, favorabilă progresiei neoplazice.
4. Glanda mamară în postmenopauză prezintă o expresie redusă a receptorilor steroizi (ER, PR), precum și a markerilor HER2 și Ki67. Diferențele dintre carcinomul mamar, cu și fără diabet zaharat asociat nu se reflectă în nivelurile cantitative ale expresiei ER, PR sau HER2, ci în tiparele de asociere statistică ale acestor markeri cu activitatea proliferativă (Ki67), care în ansamblu, indică un profil tumoral mai agresiv.
5. Microambianța tumorală în carcinomul mamar invaziv de tip NST asociat diabetului zaharat de tip 2 este caracterizată printr-o remodelare complexă, rezultată din interacțiunea dinamică dintre componentele imune, vasculare și hormonale. Această remodelare se produce în absența modificărilor distribuției subtipurilor moleculare, însă exercită un impact semnificativ asupra comportamentului proliferativ tumoral.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă includerea evaluării markerilor imunologici (CD3, CD4, CD8, CD68) în analiza histopatologică a carcinomului mamar, în special la pacientele cu diabet zaharat de tip 2, în vederea caracterizării statusului imun tumoral;
2. Se propune aprecierea concomitentă a potențialului angiogen (CD34) și a infiltratului imun celular, pentru o evaluare complexă a microambianței tumorale;
3. Se recomandă integrarea parametrilor imunologici și moleculari (ER, PR, HER2, Ki67) în stratificarea prognostică a pacientelor cu carcinom mamar asociat DZT2;
4. Se recomandă monitorizarea particularităților imunologice tumorale la pacientele cu DZT2, în vederea individualizării conduitei terapeutice;
5. Se impune luarea în considerare a impactului dereglărilor metabolice asupra microambianței tumorale în elaborarea strategiilor terapeutice personalizate;
6. Se recomandă dezvoltarea unor protocoale integrate de evaluare histopatologică și imunohistochimică, care să includă markerii imunității celulare și ai angiogenezei în carcinomul mamar asociat DZT2;
7. Se propune utilizarea markerilor imunologici ca potențiali indicatori ai evoluției tumorale și ai răspunsului la tratament la pacientele cu comorbiditate metabolică.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, *et al.* Diabetes and breast cancer subtypes. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170084. doi: 10.1371/journal.pone.0170084.
- [3] Varn FS, Mullins DW, Arias-Pulido H, *et al.* Adaptive immunity programmes in breast cancer. *Immunology.* 2017;150(1):25–34. doi: 10.1111/imm.12664.
- [4] Weber F, Shen L, Fukino K, *et al.* Total-genome analysis of BRCA1/2-related invasive carcinomas of the breast identifies tumor stroma as potential landscaper for neoplastic initiation. *Am J Hum Genet.* 2006;78(6):961–72. doi: 10.1086/504090.
- [5] Sun L, Wang X, Saredy J, *et al.* Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox Biol.* 2020;37:101759. doi: 10.1016/j.redox.2020.101759.
- [6] Wang L, Zhong L, Xu B, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ Open.* 2020;10(3):e040137. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040137.
- [7] Khan MAB, Hashim MJ, King JK, *et al.* Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107–11. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
- [8] Wang C, Shih S, Huang K. Increasing risk of diabetes mellitus in postmenopausal women with newly diagnosed primary breast cancer. *J Diabetes Investig.* 2020;11(2):490–8. doi: 10.1111/jdi.13112.
- [9] Zeitoun G, Sissy CE, Kirilovsky A, *et al.* The immunoscore in the clinical practice of patients with colon and rectal cancers. *Chirurgia (Bucur).* 2019;114(2):152. doi: 10.21614/chirurgia.114.2.152.
- [10] Wu H, Wang H, Guan S, *et al.* Cell-specific regulation of proliferation by Ano1/TMEM16A in breast cancer with different ER, PR, and HER2 status. *Oncotarget.* 2017;8(50):84996–5013. doi: 10.18632/oncotarget.18662.
- [11] Hendry S, Salgado R, Gevaert T, *et al.* Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):235–51. doi: 10.1097/PAP.0000000000000162.
- [12] Salgado R, Denkert C, Demaria S, *et al.* The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015;26(2):259–71. doi: 10.1093/annonc/mdu450.
- [13] Pruneri G, Lazzaroni M, Bagnardi V, *et al.* The prevalence and clinical relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Oncol.* 2017;28(2):321–8. doi: 10.1093/annonc/mdw623.
- [14] Cavener DR, Gupta S, McGrath BC. PERK in beta cell biology and insulin biogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(12):714–21. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.005.
- [15] Chand P, Anubha G, Singla V, *et al.* Evaluation of immunohistochemical profile of breast cancer for prognostics and therapeutic use. *Niger J Surg.* 2018;24(2):100. doi: 10.4103/njs.NJS_2_18.
- [16] Cao Y, Rosenblum MG. Design, development, and characterization of recombinant immunotoxins targeting HER2/neu. In: Phillips GL, editor. *Antibody-drug conjugates and immunotoxins: pre-clinical development and therapeutic applications.* New York: Springer; 2013. p. 319–48. doi: 10.1007/978-1-4614-5456-4_18.
- [17] Alper Ö, Akoa A, Alper ÖM, *et al.* Abstract 3489: a novel monoclonal antibody to native HER2 epitope detects HER2-positive CTCs, HER2 in blood, and HER2 in tissue: realistic approach for monitoring breast carcinoma. *Cancer Res.* 2013;73(8_Supplement):3489. doi: 10.1158/1538-7445.AM2013-3489.
- [18] Zhou Y, Gou LT, Guo ZH, *et al.* Fully human HER2/cluster of differentiation 3 bispecific antibody triggers potent and specific cytotoxicity of T lymphocytes against breast cancer. *Mol Med Rep.* 2015;12(1):147–54. doi: 10.3892/mmr.2015.3441.
- [19] WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. *Breast tumours.* 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.

[20] Suciuc C, Muresan A, Cornea R, *et al.* Semi-automated evaluation of Ki-67 index in invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncol Lett.* 2014;7(1):107–14. doi: 10.3892/ol.2013.1654.

[21] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784–95. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529.

[22] Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: summary for clinicians. *Eur J Breast Health.* 2021;17(3):234–8. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-3.

[23] Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;357(1-2):4–17. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.030.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **Articole în reviste științifice internaționale acreditate:**

1. Foca E, **Brinza D**, Portnoi E, *et al.* Role of CD68+ cells in the progression of breast cancer associated with diabetes mellitus. *Arch Balk Med Union.* 2024;59(3): pp. 280-289. ISSN 1584-9244 (print), ISSN 2558-815X (online). doi:10.31688/ABMU.2024.59.3.03. (SCOPUS)

2. Foca E, **Brinza D**, Carpenco E, *et al.* The influence of diabetes mellitus on blood vessels' amounts and immune status in case of breast cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2025;66(3): [în curs de publicare]. ISSN 1220-0522 (print), ISSN 2066-8279 (online). (IF 1.5). doi:10.47162/RJME.66.3. y.

3. **Brinza D**, Foca E, David V, *et al.* Expression of CD8, CD68 and HER2 markers in breast carcinoma in diabetes patients. *Arch Balk Med Union.* 2025;60(4): pp. 11-20. ISSN 1584-9244 (print), ISSN 2558-815X (online). doi:10.31688/ABMU.2025.60.4.07. (SCOPUS)

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate**

- ✓ **în reviste științifice naționale acreditate de categoria B:**

4. Foca E, **Brinza D**, Portnoi E, *et al.* The influence of diabetes mellitus on blood vessels amount in case of breast cancer. *Mold J Health Sci.* 2023;11(1):1-8. doi:10.52645/MJHS.2023.1.01. ISSN (print) 1857-0534, ISSN (online) 2587-xxxx.

5. **Brinza D**, Portnoi E, Foca E, *et al.* Her2/neu and CD3 expression in breast cancer associated with diabetes. *Bull Acad Sci Mold Med Sci.* 2024;3(80):269-274. doi:10.52692/1857-0011.2024.3-80.47. ISSN 1857-0011. portal.issn.org+1

6. **Brinza D**, Foca E, David V, *et al.* CD45RO expression in breast carcinoma associated with type 2 diabetes mellitus. *Arta Medica.* 2025;4(97):15-9. doi:10.5281/zenodo.17642100. UDC: 618.19-006.6-076-037+616.379-008.64

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **Internaționale desfășurate în țară:**

7. **Brinza D**, David V, Foca E, *et al.* Morphological and immunohistochemical characterization of the mammary gland in postmenopausal women. În: *Materialele Conferinței științifice Internaționale PROBLEME ACTUALE ALE MORFOLOGIEI* dedicată aniversării a 80 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Chișinău, 2025, p.24-29. CZU: 611(063)

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

8. Portnoi E, **Brinza D**, David V, *et al.* Proliferative activity of tumor cells in type 2 diabetic breast cancer. In: *Abstract Book of the International Harran Health Sciences Congress-III; 2021 Oct 1–3; Şanlıurfa, Turkey.* p.413. ISBN: 978-625-7464-33-8.

9. **Brinza D**, Portnoi E, David V, *et al.* Breast cancer proliferative activity. In: *Abstract Book of the International Harran Health Sciences Congress-III; 2021 Oct 1–3; Şanlıurfa, Turkey.* p.414. ISBN: 978-625-7464-33-8.

10. **Brinza D**, Portnoi E, Fulga V. Co-expression of hormonal type (ER, PR), grade and nuclear atypia in non-diabetic breast cancer. In: *Abstract Book of the II International Halich Congress on Multidisciplinary Scientific Research; 2021 Oct 29–30; Istanbul, Turkey.* p.145. ISBN: 978-625-7464-45-1.

11. **Brinza D**, Portnoi E, Fulga V. Correlation between estrogen expression and tumor grade differentiation in breast carcinoma. In: Abstract Book of the 3rd International Conference on Medical & Health Sciences; 2021 Dec 24–25; Bingöl, Turkey. p.180. ISBN: 978-625-7720-70-0.

12. Portnoi E, **Brinza D**, Foca E, *et al.* Estrogen expression in relation to glucose level in breast cancer associated with type 2 diabetes. In: Abstract Book of the 3rd International Conference on Medical & Health Sciences; 2021 Dec 24–25; Bingöl, Turkey. p.181. ISBN: 978-625-7720-70-0.

13. **Brinza D**, Portnoi E, Fulga V, Stratan V. Expression of Ki67 status in diabetic and non-diabetic invasive breast carcinoma. In: Abstract Book of the 4th International Congress of Multidisciplinary Studies in Medical Sciences; 2022 Feb 18–20; Antalya, Turkey. p.372. ISBN: 978-625-8405-39-2.

14. **Brinza D**, Foca E, Portnoi E, Fulga V. The influence of blood sugar level on tumor cell markers expression. In: Abstract Book of the ISPEC 13th International Conference on Engineering & Natural Sciences; 2022 Mar 19–20; Burdur, Turkey. p.363. ISBN: 978-625-7720-79-3.

15. Portnoi E, **Brinza D**, Foca E, *et al.* Progesterone expression versus Nottingham score in breast cancer associated with type 2 diabetes. In: Abstract Book of the 2nd International Siirt Conference on Scientific Researches; 2022 Mar 21–23; Siirt, Turkey. p.164. ISBN: 978-625-8405-07-1.

16. Portnoi E, **Brinza D**, Foca E, *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 expression according to blood sugar level in breast cancer patients. In: Abstract Book of the 2nd International Cappadocia Scientific Research Congress; 2022 Jun 17–19; Cappadocia-Nevşehir, Turkey. p.1306. ISBN: 978-625-7464-92-5.

17. **Brinza D**, Foca E, Portnoi E, *et al.* T-lymphocyte content in breast carcinoma associated with type 2 diabetes mellitus. In: Abstract Book of the Moldovan Journal of Health Sciences; 2024 Sep 13–14; Chişinău, Republic of Moldova (4th Congress of Internal Medicine). p.114. ISSN: 2345-1467.

- **Naşionale cu participare internaţională:**

18. **Brinza D**, Portnoi E, Foca E, *et al.* Influence of type 2 diabetes mellitus on the proliferative activity of breast carcinoma. In: Abstract Book of the Moldovan Journal of Health Sciences; 4th Congress of Internal Medicine of the Republic of Moldova; 2024 Sep 13–14; Chişinău, Republic of Moldova. Vol.11, Supplement Annex 1, Issue 2(S); p.112. ISSN: 2345-1467.

19. **Brinza D**. The role of CD68+ macrophages in the tumor microenvironment of breast cancer: a new target for personalized therapies. In: Abstract Book of the 6th National Oncology Congress (in press).

20. **Brinza D**, Fulga V, Foca E, *et al.* Local T-cell immune status in breast carcinoma of NST type. In: Abstract Book of the Anniversary Congress “80 Years of Innovation in Health and Medical Education”; Moldovan Journal of Health Sciences. 2025;12(3):17. Annex 2. UDC: 612.017:618.19-006.6.

21. **Brinza D**, Carpenco E, Foca E, *et al.* The influence of diabetes mellitus on NK cell content in the microenvironment of breast carcinoma. In: Abstract Book of the Anniversary Congress “80 Years of Innovation in Health and Medical Education”; Moldovan Journal of Health Sciences. 2025;12(3). Annex 2. UDC: 616.379-008.64+618.19-006.6.

22. **Brinza D**, Foca E, David V, *et al.* Vascularization of breast carcinoma in associated diabetes mellitus. In: Abstract Book of the Anniversary Congress “80 Years of Innovation in Health and Medical Education”; Moldovan Journal of Health Sciences. 2025;12(3):23. Annex 2. UDC: 618.19-006.6+616.379-008.64.

23. **Brinza D**, Foca E, David V, *et al.* CD45RO expression in breast carcinoma associated with type 2 diabetes mellitus. Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova. 2024;11(2 Suppl 1):112. doi:10.5281/zenodo.17642100. ISSN: 2345-1467. UDC: 618.19-006.6-076-037+616.379-008.64.

- **Brevete de invenţii, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenţii**

24. **Brinza D**, Fulga V, David V, Foca E. Profilul imunohistochimic al macrofagelor CD68+ în stabilirea particularităţilor prognostice ale carcinomului mamar la pacienţi cu DZ tip 2. Certificat de inovator Nr. 6377; 2025 Jun 12.

- **Participări cu comunicări la forumuri ştiinţifice:**

✓ **Internaționale:**

25. Portnoi E, **Brinza D**, David V, *et al.* Proliferative activity of tumor cells in type 2 diabetic breast cancer. In: International Harran Health Sciences Congress-III; 2021 Oct 1–3; Şanlıurfa, Turkey.

26. **Brinza D**, Portnoi E, David V, *et al.* Breast cancer proliferative activity. In: International Harran Health Sciences Congress-III; 2021 Oct 1–3; Şanlıurfa, Turkey.

27. **Brinza D**, Portnoi E, Fulga V. Co-expression of hormonal type (ER, PR), grade and nuclear atypia in non-diabetic breast cancer. In: II International Halich Congress on Multidisciplinary Scientific Research; 2021 Oct 29–30; Istanbul, Turkey.

28. **Brinza D**, Portnoi E, Fulga V. Correlation between estrogen expression and tumor grade differentiation in breast carcinoma. In: 3rd International Conference on Medical & Health Sciences; 2021 Dec 24–25; Bingöl, Turkey.

29. Portnoi E, **Brinza D**, Foca E, *et al.* Estrogen expression in relation to glucose level in breast cancer associated with type 2 diabetes. In: 3rd International Conference on Medical & Health Sciences; 2021 Dec 24–25; Bingöl, Turkey.

30. **Brinza D**, Portnoi E, Fulga V, Stratan V. Expression of Ki67 status in diabetic and non-diabetic invasive breast carcinoma. In: 4th International Congress of Multidisciplinary Studies in Medical Sciences; 2022 Feb 18–20; Antalya, Turkey.

31. **Brinza D**, Foca E, Portnoi E, Fulga V. The influence of blood sugar level on tumor cell markers expression. In: ISPEC 13th International Conference on Engineering & Natural Sciences; 2022 Mar 19–20; Burdur, Turkey.

32. Portnoi E, **Brinza D**, Foca E, *et al.* Progesterone expression versus Nottingham score in breast cancer associated with type 2 diabetes. In: 2nd International Siirt Conference on Scientific Researches; 2022 Mar 21–23; Siirt, Turkey.

33. Portnoi E, **Brinza D**, Foca E, *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 expression according to blood sugar level in breast cancer patients. In: 2nd International Cappadocia Scientific Research Congress; 2022 Jun 17–19; Cappadocia–Nevşehir, Turkey.

✓ **Naționale:**

34. **Brinza D**, Foca E, Fulga V. Expresia markerilor imunității celulare în carcinomul mamar la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. In: Conferința Națională Științifico-Practică cu participare internațională „Istoria, actualități și perspective ale serviciului de anatomie patologică în Republica Moldova”; 2025 Feb 7; Chișinău, Republica Moldova.

35. **Brinza D**, Foca E, Fulga V. Correlation between CD45 expression and clinical-pathological variables in invasive ductal breast carcinoma associated with type 2 diabetes mellitus. In: National Scientific Conference with International Participation “Cells and Tissues Transplantation. Actualities and Perspectives. The 3rd Edition”; 2025 Mar 21–22; Chișinău, Republica Moldova.

36. **Brinza D**. Rolul macrofagelor CD68+ în micro-ambianța tumorală a cancerului mamar: o nouă țintă pentru terapii personalizate. In: Congresul Național de Oncologie, ediția VI; 2025 Oct 9–10; Chișinău, Republica Moldova.

37. **Brinza D**, Fulga V, Foca E, *et al.* Statusul imun local T-celular în carcinomul mamar de tip NST / Local T-cell immune status in breast carcinoma of NST type. In: Congresul aniversar „80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală”; 2025 Oct 20–22; Chișinău, Republica Moldova.

38. Carpenco E, **Brinza D**, Foca E, *et al.* Influența diabetului zaharat asupra conținutului de celule NK în microambianța carcinomului mamar / The influence of diabetes mellitus on NK cell content in the microenvironment of breast carcinoma. In: Congresul aniversar „80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală”; 2025 Oct 20–22; Chișinău, Republica Moldova.

39. **Brinza D**, Foca E, David V, *et al.* Vascularizarea carcinomului mamar în diabetul zaharat asociat / Vascularization of breast carcinoma in associated diabetes mellitus. In: Congresul aniversar „80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală”; 2025 Oct 20–22; Chișinău, Republica Moldova.

40. **Brinza D**, Foca E, David V, *et al.* Expresia CD45RO în carcinomul mamar asociat cu Diabetul Zaharat de tip 2 / CD45RO expression in breast carcinoma associated with Type 2 Diabetes Mellitus. In: Zilele Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, ediția a IV-a; 2025 21 Nov; Chișinău, Republica Moldova.

ADNOTARE

Brînză Dumitru

„Manifestările locale ale imunității celulare în carcinomul mamar la pacienții cu diabet zaharat de tip 2”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2026

Structura tezei: introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie cu 330 titluri, 16 anexe, 110 pagini de text de bază. Rezultatele au fost publicate în 40 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: carcinom mamar, profil hormonal, HER2, Ki67, diabet zaharat tip 2 (DZT2), imunitate locală, T limfocite, macrofage, angiogeneză.

Scopul lucrării: Evaluarea complexă a carcinomului mamar invaziv de tip ductal (NST) asociat cu DZT2, prin prisma profilului molecular al tumorii și a statusului imun celular local, comparativ cu pacienții non-diabetici.

Metodologia cercetării: Studiu retrospectiv, comparativ, pe un lot de 102 specimene: 72 paciente cu carcinom mamar (43 fără diabet și 29 cu DZT2) și un lot de control de 30 cazuri (țesut mamar neafectat). S-au utilizat metode histologice clasice și imunohistochimice (panel din 11 anticorpi: ER, PR, HER2, Ki67, CD3, CD4, CD8, CD34, CD45, CD56, CD68).

Rezultatele obținute: Analiza morfologică a demonstrat că tumorile asociate cu DZT2 prezintă caracteristici mai agresive, având dimensiuni mai mari și stadii patologice mai avansate comparativ cu lotul non-diabetic. S-a constatat că diabetul zaharat nu este doar o comorbiditate, ci un factor activ care remodelează microambianța tumorală.

Evaluarea statusului imun a relevat modificări semnificative induse de DZT2. În tumorile pacientelor diabetice, s-a observat o diminuare a densității limfocitelor T citotoxice (CD8⁺) și a macrofagelor (CD68⁺) în zona intratumorală, comparativ cu stroma peritumorală. În schimb, stroma peritumorală la diabetici este caracterizată printr-o infiltrare mai intensă cu celule NK (CD56⁺) și o densitate vasculară (CD34⁺) crescută, sugerând o adaptare compensatorie. Spre deosebire de pacientele non-diabetice, unde vascularizația intratumorală corelează pozitiv cu agresivitatea, la diabetici aceasta corelează negativ cu gradul histologic și Ki67, indicând o angiogeneză inefficientă.

Din punct de vedere molecular, tumorile asociate cu DZT2 sunt preponderent hormon-dependente (ER/PR pozitive), iar subtipul Luminal B/HER2-negativ este cel mai frecvent. Deși diabetul nu alterează distribuția globală a subtipurilor moleculare, acesta modulează relațiile dintre markeri: s-a evidențiat o corelație pozitivă puternică între HER2 și Ki67 la diabetici, sugerând un comportament mai agresiv al tumorilor HER2+ în context metabolic alterat.

Concluzii: Dereglările metabolice din DZT2 influențează profund interacțiunea dintre tumoră și gazdă, favorizând un profil imun local modificat ce pot contribui la progresia neoplazică și necesită o abordare terapeutică personalizată.

ANNOTATION

Brinza Dumitru

„Local manifestations of cellular immunity in breast carcinoma in patients with type 2 diabetes mellitus”

PhD, Thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2026

Thesis structure: Introduction, 6 chapters, general conclusions, practical recommendations, bibliography with 330 titles, 16 annexes, 110 pages of core text. The results were published in 40 scientific papers.

Keywords: breast cancer, hormonal profile, HER2, Ki67, type 2 diabetes mellitus (T2DM), local immunity, T lymphocytes, macrophages, angiogenesis.

The purpose of the study: A complex evaluation of invasive ductal breast carcinoma (NST) associated with T2DM, through the lens of the tumor’s molecular profile and local cellular immune status, compared to non-diabetic patients.

Research methodology: A retrospective, comparative study on a batch of 102 specimens: 72 patients with breast cancer (43 without diabetes and 29 with T2DM) and a control group of 30 cases (unaffected breast tissue). Classical histological and immunohistochemical methods were used (a panel of 11 antibodies: ER, PR, HER2, Ki67, CD3, CD4, CD8, CD34, CD45, CD56, CD68).

Results obtained: Morphological analysis demonstrated that T2DM-associated tumors exhibit more aggressive characteristics, showing larger sizes and more advanced pathological stages compared to the non-diabetic group. It was established that diabetes mellitus is not merely a comorbidity but an active factor that remodels the tumor microenvironment. The evaluation of immune status revealed significant changes induced by T2DM. In the tumors of diabetic patients, a decrease in the density of cytotoxic T lymphocytes (CD8⁺) and macrophages (CD68⁺) was observed in the intratumoral area compared to the peritumoral stroma. Conversely, the peritumoral stroma in diabetics is characterized by a more intense infiltration of NK cells (CD56⁺) and increased vascular density (CD34⁺), suggesting a compensatory adaptation. Unlike non-diabetic patients, where intratumoral vascularization correlates positively with aggressiveness, in diabetics, it correlates negatively with histological grade and Ki67, indicating paradoxical or inefficient angiogenesis. From a molecular perspective, T2DM-associated tumors are predominantly hormone-dependent (ER/PR positive), and the Luminal B/HER2-subtype is the most frequent. Although diabetes does not alter the global distribution of molecular subtypes, it modulates the relationships between markers: a strong positive correlation was highlighted between HER2 and Ki67 in diabetics, suggesting more aggressive behavior of HER2-positive tumors in a context of altered metabolism.

Conclusions: Metabolic disturbances in T2DM profoundly influence the interaction between tumor and host, favoring a modified local immune profile that may contribute to neoplastic progression and necessitates a personalized therapeutic approach.